

**ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА
HER 2 NEU, KI 67, P 53 КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕГКИЕ****В. Н. Плохов, И. И. Андреяшкина****Кафедра онкологии с курсом онкологии ВолгГМУ,
Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II ОАО «РЖД»**

В работе представлен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений авторов относительно выявления закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста HER 2 neu, Ki 67, P 53 при метастазировании рака молочной железы в легкие. Рассмотрено влияние гиперэкспрессии HER 2 neu на клинические варианты метастазирования рака молочной железы в легкие. Оценены изменения иммуногистохимических маркеров на фоне проведения полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в легкие, иммуногистохимические маркеры.

**EXPRESSION OF TUMORS GROWTH MARKERS HER 2 NEU, KI 67, P 53
AS A FACTOR AFFECTING MAMMARY CANCER METASTASIZING INTO LUNGS****V. N. Plokhov, I. I. Andreiashkina**

The paper presents an analysis of literature data and results of authors own observations on the identification of patterns of expression of markers of tumor growth: HER 2 neu, Ki 67, P 53, with metastatic breast cancer in the lungs. The influence of overexpression of HER 2 neu in clinical variants of metastatic breast cancer in the lungs. Evaluate the changes of immunohistochemical markers on the background of the chemotherapy.

Key words: breast cancer, lung metastases, immunohistochemical markers.

При метастазировании рака молочной железы в легкие большое значение имеет учет факторов, предсказывающих эффект от лечения и прогноз течения заболевания [3, 6]. Для определения прогноза и выбора терапии при метастазах рака молочной железы в легкие важное значение имеют ряд молекулярных маркеров. Во многих исследованиях получены доказательства большого прогностического значения таких иммуногистохимических маркеров, как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза при раке молочной железы. Иммуногистохимическое исследование позволяет оценивать данные показатели в связи с клеточным циклом опухоли [2, 5, 8].

Знание иммуногистохимических маркеров как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза позволяют разработать оптимальную модель для оценки риска метастазирования рака молочной железы в легкие у отдельного больного и выбора метода лечения [1, 4, 7, 9].

Визученной нами литературе практически отсутствуют систематизированные сведения о значении таких иммуногистохимических маркеров, как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза в построении оптимальной модели для оценки риска метастазирования рака молочной железы в легкие у отдельного больного и выбора метода лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установление закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста HER 2 neu, Ki 67, P 53 при метастазировании рака молочной железы в легкие.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена сравнительная оценка показателей иммуногистохимического статуса у больных раком молочной железы с метастазами в легкие, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II ОАО «РЖД» за период с 2008 по 2010 гг.

В группы наблюдения были включены 62 больных раком молочной железы с метастазами в легкие (средний возраст составил 57,6 лет). Исследование проводилось в три этапа исследования: I этап — исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 у первичных больных (до выявления метастазов в легкие); II этап — исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 в метастатическом лимфоузле у первичных больных (до выявления метастазов в легкие); III этап — исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 метастатического узла в легких у больных раком молочной железы.

Определение HER 2 neu, Ki 67, P 53 проводилось авидин-биотиновым методом. Методика приготовления срезов из парафинового блока для иммуногистохимии практически не отличается от обычного их изготовления для гистологической окраски. Результаты иммуногистохимической реакции могут оцениваться полуколичественным способом. Следует отметить, что универсальной оценки иммуноокрашивания нет, в исследовании применялась качественная оценка реакции и выражалась как отрицательная (-), слабо положительная (+), умеренно положительная (++) и сильно положительная (+++) реакции.

Статистический анализ и графика выполнялись с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0», «Excel 2000». При статистической обработке полученных результатов использовались: критерий Шапиро-Вилкс для оценки нормальности распределения, критерий Стьюдента для независимых переменных, критерий Манна-Уитни для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака, односторонний критерий Фишера для оценки значимости различий между группами по качественным признакам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что частота встречаемости опухолей с гиперэкспрессией HER 2 neu на I этапе исследования составила 58 %, тогда как опухоли с отрицательным HER 2 neu статусом отмечались в 14,5 % наблюдениях. Экспрессия HER 2 neu как фактор прогноза статистически коррелирует с экспрессией рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП). При оценке гормонального статуса иммуногистохимическим методом положительная экспрессия рецепторов эстрогенов выявлена в 35 % наблюдениях, из них слабая отмечена в 57,2 % наблюдениях, умеренная в 28,6 % наблюдениях и выраженная — в 14,3 % наблюдениях. Экспрессия рецепторов прогестерона отмечена в 45 % наблюдениях, из них выраженная экспрессия выявлена в 22,2 % наблюдениях, умеренная — в 22,2 % наблюдений, слабая в 55,6 % наблюдений. Увеличение экспрессии HER 2 neu сопровождается уменьшением экспрессии РЭ в 75 % наблюдений и уменьшением экспрессии РП в 80 % наблюдений ($p < 0,05$).

По влиянию выраженности экспрессии HER 2 neu на сроки метастазирования в легкие были получены следующие результаты (рис. 1). В 75 % случаях у больных с гиперэкспрессией HER 2 neu определялись ранние метастазы в легкие (до 1 года) и в 46,7 % случаях у больных с гиперэкспрессией HER 2 neu были выявлены поздние метастазы (более 1 года).

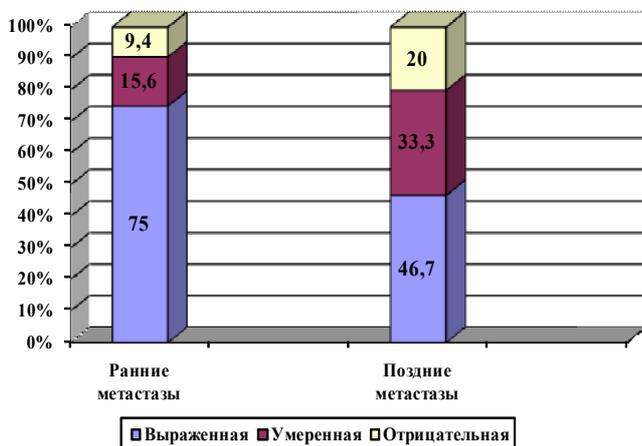


Рис. 1. Распределение по экспрессии HER 2 neu в группах больных с ранними и поздними метастазами в легкие

При сравнении экспрессии HER 2 neu в первичной опухоли, метастатическом лимфоузле и узле в легких отмечено умеренное увеличение экспрессии по мере прогрессирования. При прогрессировании опухоли изменение экспрессии HER 2 neu не наблюдается, таким образом, изначально агрессивная опухолевая клетка сохраняет свой потенциал как при лимфогенном метастазировании, так и при гематогенном метастазировании в легкие.

При проведении неоадьювантной полихимиотерапии на этапе лечения первичной опухоли изменение статуса HER 2 neu отмечено в 25 % наблюдений, статус не изменился в 75 % наблюдениях. Увеличение экспрессии HER 2 neu отмечено в 12,5 % наблюдениях, и в 12,5 % отмечалось снижение экспрессии. Изменение экспрессии HER 2 neu после проведения неоадьювантной полихимиотерапии носит неопределенный характер и не позволяет сделать клинически значимого заключения.

При оценке маркера пролиферативной активности Ki 67 положительная экспрессия выявлена в 90 % наблюдений, из них слабая отмечена в 33,4 % наблюдений, умеренная — в 44,4 % наблюдений и выраженная — в 22,2 % наблюдений. Экспрессия маркера апоптоза P 53 отмечена в 80 % наблюдений, из них выраженная экспрессия выявлена в 37,5 % наблюдений, умеренная — в 37,5 % наблюдений, слабая — в 25 % наблюдений ($p < 0,05$) (рис. 2).

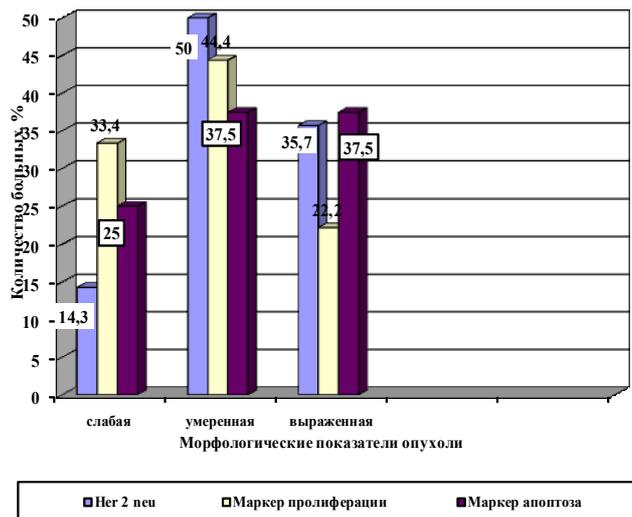


Рис. 2. Распределение больных раком молочной железы с метастазами в легкие по экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (P 53)

Экспрессия HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (P 53) взаимосвязана, при прогрессии опухолевого процесса отмечается увеличение экспрессии маркеров. При сравнении уровня экспрессии маркеров в первичной опухоли, метастатическом лимфоузле и узле в легком отмечено умеренное нарастание экспрессии по мере прогрессирования (рис. 3).

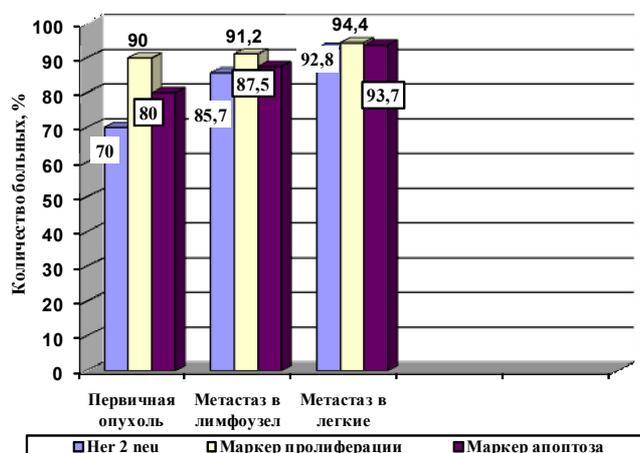


Рис. 3. Распределение больных по экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (P 53) при прогрессировании опухолевого процесса

По мере нарастания опухолевой прогрессии рака молочной железы наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (P 53). Так, средний уровень Ki 67 составил в первичной опухоли 90 %, в метастатическом лимфоузле — 91,2 %, в метастазе в легкие — 94,4 %. Уровень P 53 в первичной опухоли — 80 %, метастатическом лимфоузле — 87,5 %, в метастазе в легкие — 93,7 %. Уровень HER 2 neu в первичной опухоли — 70 %, в метастатическом лимфоузле — 85,7 %, в метастазе в легкие — 92,2 % ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведенных выше данных относительно закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста HER 2 neu, Ki 67, P 53 при метастазировании рака молочной железы в легкие позволил сделать следующие выводы:

1. Экспрессия HER 2 neu как фактор прогноза статистически взаимосвязан с экспрессией PЭ, PП при определении прогноза метастазирования рака молочной железы в легкие.

2. При проведении неoadъювантной полихимиотерапии на этапе лечения первичной опухоли не отмечено существенного изменения экспрессии HER 2 neu.

3. При оценке влияния гиперэкспрессии HER 2 neo на сроки метастазирования рака молочной железы

в легкие отмечено, что ранние метастазы в легкие (до 1 года) определялись при высоком уровне экспрессии маркера HER 2 neo.

4. Отмечено влияние экспрессии таких маркеров опухолевого роста, как HER 2 neu, маркер пролиферации (Ki 67), апоптоза (P 53), на метастазирование рака молочной железы в легкие.

5. При сравнении уровня экспрессии маркеров по мере прогрессирования опухолевого процесса наблюдается нарастание экспрессии в метастатическом узле в легких, по сравнению с экспрессией маркеров в первичной опухоли.

6. При метастазировании рака молочной железы в легкие показатели экспрессии маркеров оценивают комплексно, так как оценка отдельных показателей не дает ясной картины диссеминации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С. А. Тюляндина и В. М. Моисеенко. — СПб.: «Центр ТОММ», 2004. — С. 41—50.
2. Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. // Бюл. эсп. биол. мед. — 2008. — № 11. — С. 485—496.
3. Bednar M. // Med. Sci. Monit. — 2007. — Vol. 6. — P. 796—800.
4. Chrapusta S. J., Giermek J., Pitenkovsky T. // Med. Sci. Monit. — 2004. — Vol. 10. — P. 577—586.
5. Duffy M. J. // Ann Clin Biochem. — 2004. — Vol. 41. — P. 370—377.
6. Duffy M. J., Duggan C. // Clin Biochem. — 2008. — Vol. 37. — P. 541—548.
7. Slamon D. J. // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 344. — P. 783—792.
8. Sorlie T. // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 98. — P. 10869—10874.
9. Sun J. M., Han W., Kim D. W. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 23. — P. 598.

Контактная информация:

Плохов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры онкологии с курсом онкологии ВолгГМУ, директор НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Волгоград-1 ОАО «РЖД», e-mail: plohov64@mail.ru